

А.С. Пунинская
**ГАПЛОИДЕНТИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ**

Научные руководители: канд. биол. наук Т.В. Шман,
ст. преп. С.Н. Чепелев*

*Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии, г. Минск*
Кафедра патологической физиологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

A.S. Puninskaya
**HAPLOIDENTIC HEMATOPOIETIC STEM CELL
TRANSPLANTATION IN CHILDREN**

Tutors: PhD T.V. Shman,
senior lecturer S.N. Chepelev*

*Republican Scientific and Practical Center pediatric oncology,
hematology and immunology, Minsk*
Department of Pathological Physiology
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. Целью исследования явилось проведение анализа результатов проведённых гаплоидентичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) и частоты возникновения реакции трансплантата против хозяина. По результатам проведенного исследования было установлено, что при проведении гапло-ТГСК наилучшее приживление трансплантата наблюдается при удалении из трансплантата Т- и В-клеток.

Ключевые слова: гаплоидентичная трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, реакция трансплантата против хозяина.

Resume. The aim of the study was to analyze the results of haploidentical hematopoietic stem cell transplantations (haplo-HSCT) and the incidence of graft-versus-host disease were analyzed. According to the results of the study, it was found that during haplo-HSCT, the best graft engraftment is observed when T- and B-cells are removed from the graft.

Keywords: haploidentical transplantation, hematopoietic stem cells, graft-versus-host disease.

Актуальность. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) представляет собой возможность излечения для многих пациентов со злокачественными и незлокачественными гематологическими заболеваниями. Поскольку вероятность обнаружения HLA-идентичного родственного донора составляет всего 25-30%, то имеется необходимость на использовании альтернативных доноров, будь то неродственные взрослые доноры, пуповинная кровь или частично совместимые родственные доноры [3]. В настоящее время вероятность найти совместимого неродственного донора колеблется от 60-70% для представителей европеоидной расы до менее 10% для других этнических меньшинств [4]. Среди недостатков для пациентов, которым срочно нужна трансплантация стволовых клеток, относятся: временной интервал от начала поиска неродственного донора до определения подходящего донора, составляющий около 4 месяцев,

значительные затраты на HLA-типирование с высоким разрешением, а также отсутствие регистров доноров во многих странах мира [3].

Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) – разновидность аллогенной трансплантации, при которой используется частично совместимый родственный донор [3, 4]. Использование гаплоидентичных доноров для трансплантации гемопоэтических клеток значительно увеличилось за последнее десятилетие [8, 10]. Основным преимуществом данного метода является универсальная доступность и более быстрая возможность получения донора, а также доступность и проведение иммунотерапии в посттрансплантационном периоде [8]. Гапло-ТГСК дает возможность почти всем пациентам получить пользу от трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, когда нет HLA-генотипически совместимого брата или сестры.

Исторический опыт применения гапло-ТГСК характеризовался высоким уровнем отторжения, реакцией трансплантат против хозяина (РТПХ) и смертностью, связанной с трансплантацией. За последние 30 лет в этой области были достигнуты огромные успехи. Многие недостатки гаплоидентичных трансплантатов, такие как отторжение трансплантата и значительная РТПХ, были преодолены благодаря разработке новых методов экстенсивного истощения Т-клеток с введением мегадоз стволовых клеток. Однако, длительный иммунодефицит и повышенная частота рецидивов остаются нерешенными проблемами истощения Т-клеток.

В настоящее время гапло-ТГСК используется как метод лечения острых и хронических болезней крови у детей в случаях, когда отсутствует доступный совместимый донор [5]. При проведении гапло-ТГСК риск осложнений (в частности, РТПХ) выше, чем при проведении аллогенной трансплантации от совместимого донора [9].

Для уменьшения риска посттрансплантационных осложнений при гапло-ТГСК используются различные подходы: модификация клеточного состава трансплантата (селекция CD34+ стволовых клеток, удаление из трансплантата Т- и В-клеток) или использование неманипулированного трансплантата с введением циклофосфида после ТГСК [1, 2, 6, 7].

Цель: проанализировать основные параметры и результаты проведенных гапло-ТГСК, а также оценить частоту РТПХ в зависимости от варианта используемого трансплантата.

Задачи:

1. Оценить приживление в зависимости от варианта используемого трансплантата;
2. Оценить частоту острой и хронической РТПХ;
3. Оценить частоту РТПХ 2-4 степени при использовании различного трансплантата.

Материалы и методы. Был проанализирован 51 случай гапло-ТГСК в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь) в период от

1999 по 2022 года, при этом отмечается увеличение частоты использования гаплоидентичной трансплантации в последнее время.

Пациенты, которым была проведена гапло-ТГСК, разделены на 3 группы (в зависимости от манипуляций, проводимых с клетками): 1-ая группа – трансплантация стволовых клеток с селекцией CD34+, 2-ая группа – трансплантация клеток с CD3/CD19 или α,β -CD3/CD19 деплецией и 3-ая группа – трансплантация цельного костного мозга с последующим применением циклофосамида. Среди трех групп оценивалось приживление, наличие острой и хронической РТПХ, исход трансплантации.

При проведении исследования соблюдались правила биомедицинской этики (сохранение врачебной тайны и конфиденциальной информации).

Расчеты проводились при помощи программ Microsoft Excel 2019 и Statistica 10.0 (StatSoft, США). Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты и обсуждение. Среди основных заболеваний пациентов, которым была проведена гапло-ТГСК, явились следующие: острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, лимфома Беркитта, апластическая анемия, первичные иммунодефициты.

Приживление среди группы пациентов с селекцией CD34+ составило 33%, с CD3/CD19 и α,β -CD3/CD19 деплецией – 100%, при использовании цельного костного мозга – 94% (рисунок 1).

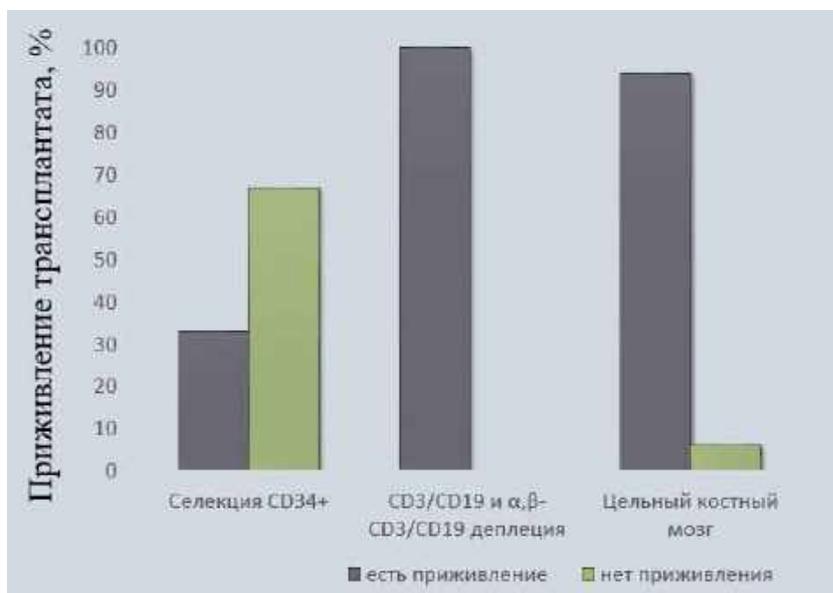


Рис. 1 – Приживление в зависимости от использованного трансплантата

Частота острой РТПХ 2-4 степени при CD34+ селекции составила 0 %, при деплеции Т- и В-клеток – 16%, при использовании неманипулированного трансплантата – 27%. Хроническая РТПХ отсутствовала при селекции CD34+ стволовых клеток, при α,β -CD3/CD19 деплеции в 18% случаев наблюдалась распространенная хроническая реакция, такая же реакция наблюдалась в 40% при пересадке цельного костного мозга.

У 23 пациентов среди 51 встречались другие осложнения, помимо РТПХ: 13% (3 пациента) отсутствовал ответ на трансплантацию, 35% (8 пациентов) – рецидив болезни, 52% (12 пациентов) – смерть в результате инфекционных осложнений (рисунок 2).

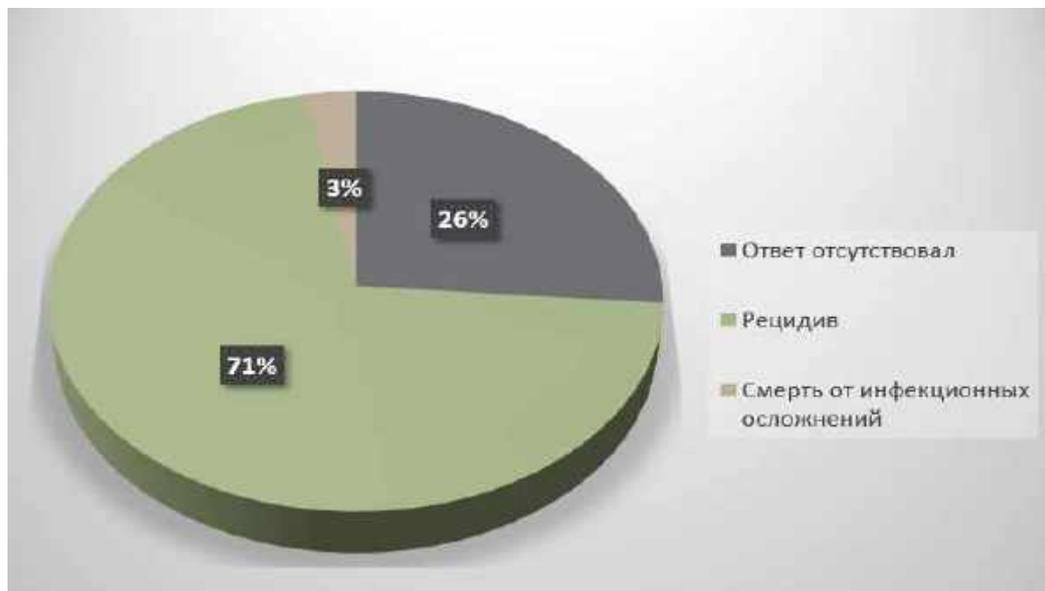


Рис. 2 – Другие осложнения

При использовании клеток с селекцией CD34+ смертность составила 50%, α, β -CD3/CD19 – 66%, при использовании неманипулированного трансплантата с введением циклофосфида после ТГСК – 60%.

Выводы:

1. Гаплоидентичные трансплантаты дают возможность потенциального излечения для пациентов, нуждающихся в аллогенной трансплантации, когда HLA-совместимый родственник или неродственный донор отсутствует;
2. При проведении гапло-ТГСК наилучшее приживление трансплантата наблюдается при удалении из трансплантата Т- и В-клеток;
3. Использование трансплантата с селекцией CD34+ стволовых клеток позволяет уменьшить риск возникновения острой и хронической РТПХ;
4. Трансплантация неманипулированного костного мозга наиболее часто сопровождается острой РТПХ 2-4 степени и распространенной формой хронической РТПХ;
5. Полученные данные, представленные в данной статье, демонстрируют важные достижения, достигнутые за последнее десятилетия в области гаплоидентичной трансплантации, и большую заинтересованность научного сообщества в продвижении данного способа, конечной целью которого является излечение большего числа пациентов, нуждающихся в трансплантации стволовых клеток.

Литература

1. Клеточные технологии лечения в Республике Беларусь / М. П. Потапнев [и др.] // *Здравоохранение*. – 2022. – № 7. – С.57–66.
2. A review of infectious complications after haploidentical hematopoietic stem cell transplantations / E. Atilla [et al.] // *Infection*. – 2017. – Vol. 45, № 4. – P. 403–411.
3. Farhadfar, N. Overview of the progress on haploidentical hematopoietic transplantation / N. Farhadfar, W. J. Hogan // *World J Transplant*. – 2016. – Vol. 6, № 4. – P. 665–674.
4. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Overview Comparing Asia, the European Union, and the United States / J. Apperley [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 23–26.
5. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Leukemia's: Experience from a Cancer Center in India / A. Batra [et al.] // *Indian J Hematol Blood Transfus*. – 2021. – Vol. 37, № 3. – P. 463–471.
6. Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide versus Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. J. Arcuri [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2019. – Vol. 25, № 12. – P. 2422–2430.
7. Poor graft function can be durably and safely improved by CD34+-selected stem cell boosts after allogeneic unrelated matched or mismatched hematopoietic cell transplantation / S. P. Haen [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 141, № 12. – P. 2241–2251.
8. Review of Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation / M. A. Khan [et al.] // *J Glob Oncol*. – 2018. – Vol. 4. – P. 1–13.
9. Risk Factors for Graft-versus-Host Disease in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide / A. Im [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 1459–1468.
10. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease / K. R. Cooke [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 211–234.